

Transplantation,2005,80 (1 Suppl): 171-174.

[18] GUBA M, YEZHELYEV M, EIUBHORN M E, et al. Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presence of VEGF[J]. Blood,2005,105 (11): 4463-4469.

[19] STALLONE G, CHENA A, INFANTE B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients [J]. N Engl J Med,2005,352 (13): 1317-1323.

[20] MATHEW T, KREIS H, FRIEND P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients; results from five multicenter studies [J]. Clin Transplant, 2004,18 (4):446-449.

[21] KAHAN B D, YAKUPOGLU Y K, SCHOCNBERG L, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients [J]. Transplantation,2005,80 (6): 749-758.

[22] WONG G, CHAPMAN J R. Cancers after renal transplantation[J]. Transplant Rev,2008,22(3): 141-144.

[23] NICOL D L, PRESTON J M, WALL D R, et al. Kidneys from patients with small renal tumours; a novel source of kidneys for transplantation [J]. BJU Int, 2008, 102 (23): 188-202.

[24] JOSEP M. Campistol. Minimizing the risk of posttransplant malignancy [J]. Transplantation, 2009, 87 (Suppl): 19-22.

[25] HUDES G, CAIDUCCI M, TOMCZAK P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2007, 356 (22): 2271-2281.

DOI 10.3870/yydb.2012.01.011

肿瘤新生血管抑制药物的作用机制研究进展

胡戴^{1,2}, 胡振夏¹, 符旭东¹

(1. 广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

摘要 肿瘤新生血管的形成在绝大多数实体瘤的发生、发展和转移中都起着重要作用,是多步骤多因素参与的极其复杂的病理生理过程。选择性地抑制肿瘤新生血管形成过程中的一些重要环节,可以很好地抑制肿瘤新生血管的形成,能够预防处于早期阶段的肿瘤或无系统性转移的实体瘤的转移和恶化。该文对近几年国内外肿瘤新生血管抑制药物作用机制的相关文献进行综述,以期多靶点抗癌药物的设计提供理论基础。

关键词 肿瘤;新生血管;作用机制

中图分类号 R979.1 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)01-0032-06

肿瘤是一种常见病、多发病。恶性肿瘤严重危害着人类健康,其中肿瘤新生血管的形成对肿瘤的发生、发展和转移起着极其重要的作用^[1]。新生血管对肿瘤组织的生长至关重要,肿瘤组织块的直径或厚度在达到1~2 mm时,由于没有丰富的血管提供充足能量,肿瘤组织将不再长大,甚至将发生退化。选择性地抑制肿瘤新生血管形成过程中的一些重要环节,可以很好地抑制肿瘤新生血管的形成,能够预防处于早期阶段的肿瘤或无系统性转移的实体瘤的转移和恶化。

1 肿瘤血管新生的方式和机制

肿瘤血管的生成是一个极其复杂的过程,其过程

由肿瘤血管生成因子(正调)和抗肿瘤血管生成因子(负调)共同调控。组织中血管生成是否发生主要取决于两者之间的平衡状态。肿瘤细胞本身可以产生血管生成因子,其中包括血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管生成素(angiopoietin)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等,这些细胞因子都能促进肿瘤新血管的形成,其中VEGF促进内皮细胞生长和分化的细胞因子起着决定性作用。

肿瘤新生血管的形成过程可以概括为:①局部维持血管状态的促血管生成因子和抑制血管生成因子间的平衡被打破,促血管生成因子活性上调,内皮细胞增殖;②血管基底膜中的金属蛋白酶、组织纤溶酶原激活剂等多种水解酶活性上调,使基底膜与细胞外基质降解、重塑;③内皮细胞表面的黏附分子表达上调,并通

收稿日期 2011-03-06 修回日期 2011-04-20

作者简介 胡戴(1987-),女,湖北荆州人,在读硕士,研究方向:靶向给药新剂型。电话:(0)13971481395, E-mail: daihu201104@163.com。

通讯作者 符旭东,女,湖北武汉人,硕士生导师,研究方向:药物新剂型与靶向给药制剂。电话:027-68878610, E-mail:fuxudong2005@yahoo.com.cn。

过激活相关途径导致内皮细胞侵入肿瘤周围组织的基质层并增殖和迁移;④血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)表达升高,促进内皮细胞的外行重塑并形成管腔样结构;⑤在相关基因的作用下,通过促进和松弛内皮细胞与周围支持细胞(如平滑肌细胞、成纤维细胞)的相互作用而完成血管的形成。新生的血管为肿瘤的生长提供充足的能量,促进肿瘤细胞的增殖。

2 肿瘤新生血管抑制药物的作用机制

2.1 抑制内皮细胞的增殖和迁移

在促血管生成因子的作用下,血管内皮细胞从静止状态变成具有迁移能力的顶细胞,在 MMPs 的帮助下,顶细胞向周围扩增和迁移形成柱状丝伪足,并逐步形成血管腔,最后在支持细胞的作用下形成成熟且稳定的新生血管,可见肿瘤新生血管的形成与内皮细胞的增殖和迁移有着最直接的联系。

内皮抑素(endostatin)是 XVIII 型胶原溶解的片段,是迄今发现的作用最强的血管生成抑制因子,通过直接作用于肿瘤微血管的内皮细胞,阻断 VEGF 与内皮细胞表面 VEGFR 的结合,直接阻断 VEGF 的作用,同时还可以下调 VEGFR-mRNA 和蛋白的表达,直接阻断 VEGF 受体的信号转导,从而抑制 VEGF 介导的内皮细胞迁移和血管生成^[2]。同时内皮抑素还可以抑制金属蛋白酶的活性;通过 Shb 接头蛋白介导内皮细胞的凋亡;与整合蛋白结合,抑制内皮细胞黏附^[3]。重组人血管内皮抑制素注射液(商品名:恩度)是在内皮抑素 N 端成功地添加了 9 个独特氨基酸序列,其药效及稳定性较内皮抑素均得到明显改善,该药在治疗过程中不但可抑制 sVEGF 的表达水平,并且能够阻断放疗后血管的再形成,从而改善肿瘤的放疗敏感性^[4]。其于 2005 年 9 月获中国国家食品药品监督管理局签发的新药证书,用于包括非小细胞肺癌等多种肿瘤的治疗。恩度与吉西他滨+顺铂(GP 方案)联合应用取得较好的疗效:有效率 44.4%,临床受益率 88.9%,对照组的有效率 36.4%,临床受益率 81.8%^[5]。

夫马吉欣(TNP-470)为一种烟曲霉素的人工合成剂,能强烈抑制内皮细胞的增生、迁移和管腔形成从而抑制肿瘤的血管形成,它是第一个进入临床试用的血管新生抑制药。吕威力等^[6]研究表明 TNP-470 能使碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达下调,使具有激活内皮细胞 DNA 合成和内皮细胞分裂功能的因子减少,从而抑制了血管内皮细胞增殖与血管形成。沙利度胺(thalidomide)在临床上亦能直接抑制内皮细胞的生长、抑制肿瘤新

生血管的形成。

2.2 阻断促血管生成因子与相关受体的结合

促进血管内皮细胞生长的细胞因子有 VEGF、FGF、Angiopoietin、EGF、PDGF 等,其中以 VEGF 的作用最强,对肿瘤新生血管的形成起着最突出的影响。

VEGF 是刺激血管生成的众多因子中最重要的生长因子,不仅能促进血管内皮细胞分裂增殖,而且还能增强微静脉和小静脉的通透性。现已发现的 VEGF 家族有 7 个主要成员,它们分别是 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、PLGF 和 sVEGF^[7]。现已发现的 VEGF 受体有 3 种亚型:VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR/Flt-1)和 VEGFR-3,它们都是由胞外区、跨膜区及酪氨酸激酶区组成。VEGF-A 是 VEGF 配体的原型,在抑制肿瘤血管的生成中起着最主要的作用,VEGF-A 能结合并激活 VEGFR-1(Flt-1)和 VEGFR-2(KDR/Flt-1)两种受体,在上皮细胞的分化、生长与血管的形成和移行中起着多种作用^[8]。VEGFR-1 是 VEGF 的特异性受体,在内皮细胞之间及内皮细胞与间质之间起调控作用,影响内皮细胞的生长和分化。VEGFR-2 能介导形成肿瘤新生血管所需的所有内皮细胞功能,包括内皮细胞的增殖、存活、血管形成及保持血管通透性^[9],而 VEGFR-3 与淋巴管内皮细胞增殖有关^[10]。

贝伐单抗(bevacizumab, avastin)是直接作用于 VEGF 的人源化单克隆抗体的抗血管生成制剂,于 2004 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,作为一线药与氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸为基础方案联合治疗转移性大肠癌,它通过与 VEGF 结合,特异性封闭已分泌的 VEGF,阻止 VEGF/VEGFR 诱发的内皮信号转导,抑制 VEGF 的生物学功能,如内皮细胞有丝分裂原活性、血管通透性和血管生成活性等。在贝伐单抗联合化疗用于乳腺癌的研究中发现,贝伐单抗可抑制肿瘤区 VEGF 受体激活和血管通透性,促进肿瘤细胞凋亡^[11]。目前临床应用的以 VEGF 和 VEGFR 为作用靶点的药物很多,且都具有较好的疗效,如曲妥珠单抗(trastuzumab, Herceptin)、甲苯磺酸索拉非尼片(商品名:多吉美, Nexavar)、哌加他尼钠(pegaptanib)西妥昔单抗注射液(cetuximab, 爱必妥)、泛尼特单抗(panitumumab)等。

2.3 抑制细胞外基质的降解

细胞外基质(cell-extracellular matrix, ECM)是存在于细胞与细胞之间的多种蛋白质和非蛋白成分,是细胞赖以生存的微环境,ECM 的降解被认为是肿瘤血管生成和癌细胞浸润、转移的开始。MMPs 和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue

inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 是细胞外基质合成和降解代谢平衡调节中两个重要的因素。MMPs 是一类依赖金属离子锌并以 ECM 组分作为水解底物的一组蛋白酶, 能降解 ECM 的所有成分, MMPs 参与了人体众多的生理和病理过程^[12]。TIMP 为一组多功能因子家族, 由 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 和 TIMP-4 四个成员组成, 当 TIMPs 与 MMPs 结合, 抑制 MMPs 的激活过程, 阻止了 ECM 的进一步降解^[13]。

MMPs 是间质胶原酶的同源分子, 在正常情况下以无活性的酶原形式从细胞内分泌至细胞外, 当无活性的酶原被蛋白酶激活后, MMPs 便开始降解 ECM 组分, 产生敏感的整合素结合位点, 促进整合素信号转导或直接与内皮细胞的整合素受体 α 、 β 及 γ 结合促进其信号转导, 有利于内皮细胞的增殖, 促进与 ECM 相关的血管形成因子 (VEGF、bFGF) 的释放, 最终导致肿瘤新生血管的形成, MMPs 可被特异性的 TIMPs 所抑制。MMPs 在正常组织中表达量极少, 但在肿瘤细胞中常过度的表达, MMP-2 及 MMP-9 在乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌和肝癌等肿瘤组织中的表达均明显升高^[14-16]。

强力霉素 (Doxycycline, periostat) 是一种没有抗菌活性的四环素类药物, 原本是用作治疗牙周炎的药物, 由于具有抑制 MMPs 的作用而用于肿瘤的治疗^[17], periostat 在治疗肉瘤和晚期脑肿瘤方面具有较好的作用, 已进入 II 期临床试验。普利司他 (prinomastat) 是一种对 MMP-2, 3, 9, 14 有选择性作用的 MMP 抑制剂, 减少人体的不良反应, 目前正在与紫杉醇/卡铂合用治疗非小细胞肺癌, 与米托蒽醌/泼尼松合用治疗晚期激素不敏感性前列腺癌的临床试验。其他进入临床试验的 MMP 抑制药物还包括有 metastat (COL-3)、neovastat (AE-941、鲨癌灵)、巴马司他 (bartimastat)、马立司他 (marimastat) 等。

2.4 影响黏附分子的表达 细胞黏附分子 (cell adhesion molecule, CAM) 是由细胞产生并存在于细胞表面, 介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质以及某些血浆蛋白间相互接触和结合分子, 其下游的多种初级信号都可导致血管的新生^[18-19]。当肿瘤细胞表面的某些黏附分子减少时将使细胞间的附着减弱, 这样肿瘤细胞脱离于周围细胞的附着, 同时肿瘤细胞表达的某些黏附分子可使入血的肿瘤细胞得以黏附血管内皮细胞, 造成血行转移。细胞黏附分子都是跨膜蛋白, 分子结构由三部分组成: 胞外区, 肽链的 N 段部分, 带有糖链, 负责与配体的识别; 跨膜区, 多为一次跨膜; 胞质区, 肽链的 C 端部分, 一般较小, 或与质膜下的骨架成

分直接相连, 或与胞外的化学信号分子相连, 以活化信号转导途径。根据其结构和功能不同分为五大家族, 即整合素家族 (integrin family)、免疫球蛋白超家族、选择素家族、钙依赖黏附素家族 (Cadherin)、黏蛋白样家族。目前常用体内的黏附分子水平的高低来作为肿瘤的临床诊断, 但进入临床的黏附分子抑制药物还很少。

整合素家族是一组表面糖蛋白受体, 均有 α 和 β 两个亚单位组成的异二聚体, 其配体为 ECM 成分。影响肿瘤血管生成的 integrin 主要包括 4 种: $\alpha\nu\beta_3$ 、 $\alpha\nu\beta_5$ 、 $\alpha 5\beta_1$ 、 $\alpha 2\beta_1$, 其中 $\alpha\nu\beta_3$ 是研究最多的成员之一, 它在肿瘤血管上选择性地大量表达, 而在正常静止的血管不表达, 同时, 还可以与 MMP-2 相互作用, 促进顶细胞迁移, 促进肿瘤新生血管的形成并促进肿瘤转移, 同时还可以启动某些肿瘤细胞逃逸机制而抑制肿瘤细胞的凋亡。 $\alpha\nu\beta_3$ 与细胞外基质组分中的配体结合后, 向胞内传递细胞增殖、迁移或生存的信号, 如果没有与配体结合, 将向细胞内传递凋亡信号^[20]。整合素拮抗剂 (Vitaxin) 是整合蛋白 $\alpha\nu\beta_3$ 人源性单克隆抗体, I/II 期临床试验用于治疗晚期直肠癌^[21]。

细胞黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 是免疫球蛋白超家族成员之一, 它在正常胃组织无表达或表达很弱, 而在胃癌细胞表面有不同程度的高表达, 同时分泌并释放到组织及血液中的 sICAM-1 大量增加^[22]。选择素家族是一组主要存在于血细胞和内皮细胞的单肽链蛋白, 包括 L-选择素、E-选择素和 P-选择素, 在肿瘤转移中也起着重要的作用^[23]。Cadherin 是一组钙依赖性糖蛋白, 负责细胞与细胞的识别及细胞与组织的黏附。Cadherin 的表达具有组织特异性, 如在血管内皮细胞表达的是 VE-Cadherin, 这将是一个潜在的肿瘤血管生成的靶标^[24]。黏附分子的特异分布和作用机制还需进一步研究, 临床上针对该靶点的抗肿瘤药物亦很少。

2.5 阻滞细胞内信号的转导 肿瘤形成及增殖与信号转导蛋白的突变、信号蛋白与配体结合异常及有关酶功能异常有关, 目前研究较多的是丝裂原活性蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号转导通路, 该通路的信号传导异常可以通过多种途径导致肿瘤细胞的发生、发展和转移。其中 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路是 MAPK 信号通路中与肿瘤新生血管的形成有着最密切关系的一种。

Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路是由一个小 GTP 结合蛋白 (GTP binding protein, G 蛋白) 连接活化的受体酪氨酸激酶和胞浆蛋白激酶级联反应。由肿瘤细胞分泌的生长因子与细胞表面的同源受体结合后使无活性

的 Ras-GDP 活化为 Ras-GTP, 激活型的小 G 蛋白 Ras 磷酸化激活 Raf, 活化了的 Raf 再激活 MEK, MEK 经磷酸化最终激活胞外信号调节酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK), 活化的 ERK 入核, 磷酸化转录因子直接上调细胞中 VEGF 的表达, 诱导肿瘤血管的生成。由 Novartis 公司研发的 NVP-AAL881 是一种口服有效的 Raf/VEGFR2 小分子抑制剂, 一方面, 它可以有效抑制 Raf 激酶, 阻断 EGF 介导的 MEK-ERK 信号传导通路的激活从而抑制肝癌细胞的细胞增殖^[25], 另一方面, 它可通过抑制 VEGFR-2, 有效下调转录因子 STAT3 的表达, STAT3 的磷酸化同肿瘤的组织学分级、肿瘤内血管的密度及肿瘤的转移相关^[26]。

VEGF 是通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路传导信号的, VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 都是酪氨酸激酶亚家族的成员, 因此用特异性的酪氨酸激酶抑制剂可以抑制 VEGFR 的活性, 抑制信号的传导而抑制血管的新生及肿瘤的转移。当肿瘤细胞自身分泌的 VEGF 与 VEGFR 结合后, VEGFR 发生二聚体化, 接着受体细胞质区的酪氨酸残基自动磷酸化, 并进而导致细胞质区的信号蛋白, 如磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI₃激酶)、磷脂酶 C-γ (PLC-γ)、GTP 酶活化蛋白 (CAP) 等磷酸化, PI₃ 激酶使磷脂酰肌醇在肌醇环的 3 位上发生磷酸化, 产生第二信使; PLC-γ 水解磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (IPI₂) 产生肌醇 4, 5-三磷酸 (IPI₃) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DAG), 分别刺激 Ca²⁺ 的释放和激活相关蛋白酶, 促进肿瘤细胞的增殖^[27]。

氟伐他汀 (vatalanib, 瓦他拉尼) 是靶向于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 与受体酪氨酸激酶 ATP 催化区域中的 ATP 竞争性的进行结合, 阻止酪氨酸激酶的磷酸化, 阻断相应的信号传导通路。MROSS 等^[28]在对实体肿瘤肝转移患者的治疗 I 期临床实验结果显示, 氟伐他汀 >750 mg · d⁻¹ 时有效减少肿瘤血供。由 Astra-Zeneca 公司研发的凡德他尼 (vandetanib, ZD6474, 商品名: Zactima) 和 Pfizer 公司研发的苹果酸舒尼替尼 (Sunitinib malate) 均为多靶点酪氨酸酶抑制剂, 都已进入临床试验, 且均发现有较好的效果, 由 Roche 公司研发的盐酸厄洛替尼片 (erlotinib, 商品名: 特罗凯) 是一种口服多靶点酪氨酸酶抑制剂, 已于 2006 年 12 月正式在我国上市, 主要用于两个或两个以上化疗方案失败的局部晚期或转移的非小细胞肺癌的三线治疗。

2.6 其他 肿瘤在生长的过程中, 存在组织缺氧的 microenvironment, 将使缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 高度表达, HIF-1 可以促进 VEGF 的转录和

VEGF-mRNA 的稳定性, VEGF 可以激活 Notch 通路, 而 Notch 信号传导至细胞内将下调 VEGFR-2 的表达和上调 VEGFR-1 的表达, 由于 VEGF 与 VEGFR-1 的亲合力为 VEGFR-2 的 10 倍, 但 VEGFR-1 被 VEGF 激活后酪氨酸激酶磷酸化水平很低, 没有明显的促增殖作用, 故下调 VEGFR-2 所起的作用起着主导的作用, 同时 VEGFR-2 介导形成肿瘤新生血管所需的所有内皮细胞功能, 包括内皮细胞的增殖、存活、血管形成及保持血管通透性等, Notch 通路的激活将抑制内皮细胞的增殖, 抑制新生血管的成熟。Notch 通路是通过负反馈来调节 VEGF 的表达, 当内皮细胞产生过多的 VEGF 时激活 Notch 通路后阻止内皮细胞的过度增殖, 如阻断 Notch 通路的传导则会导致内皮细胞过度增殖和迁移, 形成功能不全的血管^[29]。阻断 Notch 通路也可能成为抗肿瘤血管生成的一种途径, 它可以用于治疗对抗 VEGF 治疗无效或对某些化疗药物产生耐受的患者。

同时, 环氧酶-2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 也被认为具有促进肿瘤血管生成的作用。研究发现, 在结肠癌细胞中, COX-2 可通过前列腺素 E₂ 途径促进 VEGF 的上调, 导致肿瘤的生长、侵袭和转移^[30], 提示 COX-2 也可以作为抑制肿瘤血管新生的一个潜在靶点。罗非昔布^[31]是选择性 COX-2 抑制药, 可以抑制肿瘤的生长和转移, 并能提高放疗和化疗的效果。

3 结束语

肿瘤最初在正常组织内生长, 由正常血管供血, 这个阶段称为血管前期, 当实体肿瘤生长到数立方毫米以后, 正常血供不能满足其生长, 必须有新的血管形成^[32], 而新生血管的形成将促进肿瘤细胞的转移和恶化。抑制肿瘤新生血管的药物是通过干扰或抑制血管的生成, 来抑制肿瘤的生长和转移, 但并不能完全消灭肿瘤细胞, 因此仅对快速生长的肿瘤有较好的效果, 且还需长期给药, 一旦停药肿瘤细胞又可恢复增殖, 这就迫切需要开发出一种靶向性高且毒性小的药物, 减少患者给药后的不良反应, 同时还能长期服用。针对肿瘤血管形成过程中的多步骤, 设计更加具有特异性的药物来抑制肿瘤新血管的形成, 且不影响正常的血管, 期待会在肿瘤的治疗上取得更好的疗效和临床应用价值。

参考文献

- [1] JEANNY B A C, RAVI A M, WILLIAM L D. Angiogenesis inhibition in prostate cancer: current uses and future promises[J]. J Oncol, 2010; 36:1836.
- [2] VEIKOLA T, ALITALO K. VEGF receptor and angiogenesis [J]. Cancer Biology, 1999, 9(3): 211-220.

- [3] 黄晓东,李波. Endostatin 的药理及临床研究[J]. 药学进展,2002,26(2):210-215.
- [4] SAMOTO K,SHOUO T,KUWAUO M. Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors[J]. *Cancer Res*, 1995,55(5):1189-1193.
- [5] 宋子琰,卞宝祥,杨成喜. 恩度联 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J]. *肿瘤基础与临床*,2007,20(6):506-507.
- [6] 吕威力,董玉兰. 碱性成纤维细胞生长因子促血管内皮细胞增生的研究[J]. *中国修复重建外科杂志*,2003,17(5):386-387.
- [7] FERRARA N,MASS R D,CAMPA C, et al. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration [J]. *Ann Rev Med*,2007,58:491-504.
- [8] DE LUCA A,CAROTENUTO A,RACHIGLIO A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment[J]. *J Cellular Physiology*,2008,214(3):559-567.
- [9] COLLINS T S,HURWITZ H I. Targeting vascular endothelial growth factor and angiogenesis for the treatment of colorectal cancer[J]. *Semin Oncol*,2005,32(1):61-69.
- [10] ALITALO K,TAMMELA T,PETROVA T V. Lymphangiogenesis in development and human disease [J]. *Nature*, 2005,438(7070):946-953.
- [11] WEDAN S B,LOW J A. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*,2006,24(5):769-777.
- [12] RISINGER G M Jr,HUNT T S,UPDIKE D L, et al. Matrix metalloproteinase-2 expression by vascular smooth muscle cells is mediated by both stimulatory and inhibitory signals in response factors [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (36): 25915-25925.
- [13] SUN J. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases are essential for the inflammatory response in cancer cells[J]. *Singal Transuct*,2010:985132.
- [14] BJORNLAND K,FLATMARK K,PETTERSEN S, et al. Matrix metalloproteinases participate in osteosarcoma invasion [J]. *J Surp Res*,2005,127(2):151-156
- [15] LIU S G,YANG S F,YEHK T, et al. Relationships between the level of matrix metalloproteinase-2 and tumor size of breast cancer [J]. *Clin Chim Acta*,2006,371(1-2):2-96.
- [16] FRICH L,BJORNLAND K,PETTERSEN S, et al. Increased activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 after hepatic radiofrequency ablation [J]. *J Sure Res*, 2006, 135 (2): 297-304.
- [17] LIA N G,SHIB Z H,TANG Y P, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibitors for cancer [J]. *Curr Med Chem*,2009,16(29):3805-3827.
- [18] RUEGG C,ALGHISI G C. Vascular integrins: therapeutic and imaging targets of tumor angiogenesis [J]. *Recent Results Cancer Res*,2010,180:83-101.
- [19] DESGROSELLIER J S,CHERESH D A. Integrins in cancer:biological implications and therapeutic ortunifies [J]. *Nat Rev Cancer*,2010,10(1):9-22.
- [20] 阎锡蕴. 肿瘤新生血管及分子靶向治疗新策略[J]. *生物物理学报*,2010,26(3):180-193.
- [21] GUTHEIL J C,CAMPBELL T N,PIERCE P R, et al. Targeted antiangiogenic therapy for cancer using vitaxin; a humanized monoclonal antibody to the integrin alphavbeta 3 [J]. *Clin Cancer Res*,2000,6(8):3056-3061.
- [22] 高志星,陈丽霞,张红梅,等. 细胞间黏附分子-1 在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2005,25(3):322-323.
- [23] 杨帆,孟静岩,贾宁. 选择素与结肠癌转移的关系 [J]. *中国中西医结合消化杂志*,2009,17(4):278-280.
- [24] DEJANA E,ORSENIKO F,LAMPUGNANI M G. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability [J]. *J Cell Sc*, 2008, 121 (Pt13): 2115-2122.
- [25] LANG S A,BRECHT I,MOSER G, et al. Dual inhibition of Raf and VEGFR2 reduces growth and vascularization of hepatocellular carcinoma in an experimental model [J]. *Langenbecks Arch Surg*,2008,393(3):333-341.
- [26] LANG S A,MOSER C,MORI A, et al. Dual targeting of Raf and VEGF receptor 2 reduces growth and metastasis of pancreatic cancer through direct effects on tumor cells, endothelial cells, and pericytes [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008,7(11):3509-3518.
- [27] 江波,赵金奇. VEGF 及其受体与肺癌关系的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*,2006,11(1):72-74.
- [28] MROSS K,DREVS J,MULLER M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of PTK/ZK, a multiple VEGF receptor inhibitor, in patients with liver metastases from solid tumors [J]. *Eur J Canaer*,2005,41(9):1291-1299.
- [29] LEONG K G,KARSAN A. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis [J]. *Blood*,2006,107(6):2223-2233.
- [30] GREENHOUGH A,SMARTT H J,MOORE A E, et al. The COX-2/PGF₂ pathway key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumor microenvironment [J]. *Carcinogenesis*,2009,30(3):377-386.
- [31] PHILLIPS R K,WALLACE M H,LYNCH P M, et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on

duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis[J].
Gut, 2002, 50(6):857-860.

tiangiogenic fragments of extracellular matrix proteins[J].
Br J Cancer, 2005, 93(9):967-972.

[32] CLAMP A R, JAYSON G C. The clinical potential of an-

DOI 10.3870/yydb.2012.01.012

热毒宁注射液致变态反应 2 例

杜兴¹, 尚菊², 林荣强¹

(山东省烟台市毓璜顶医院 1. 药学部; 2. 病房手术室, 264000)

关键词 热毒宁注射液; 变态反应; 不良反应

中图分类号 R286; R593.1

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2012)01-0037-01

1 病例介绍

例 1, 女, 30 岁。于 2011 年 2 月 20 日因急性上呼吸道感染来我院就诊。首先给予热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司, 批号: 100716) 20 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 静脉滴注; 然后给予盐酸林克霉素 1.8 g 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 静脉滴注。静滴热毒宁注射液约 3 min, 患者出现头晕、恶心, 减慢静滴速度, 密切观察。继续静滴热毒宁注射液约 10 min, 患者出现胸闷、心慌, 非喷射性呕吐一次。体检: 血压 95/67 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 心率 127 次·min⁻¹, 律齐, 无杂音。考虑为药物致变态反应, 立即停止输液, 给予高流量吸氧, 地塞米松 10 mg 静脉推注, 肌内注射异丙嗪 25 mg, 5 min 后患者的头晕、胸闷、心慌等症状逐渐缓解, 20 min 后血压升至 100/78 mmHg, 继续吸氧观察 40 min 后, 患者的头晕、胸闷等症状消失, 呼吸平稳, 血压为 112/74 mmHg, 心率 87 次·min⁻¹。

例 2, 男, 36 岁。于 2011 年 3 月 26 日因急性上呼吸道感染来我院就诊。首先给予热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司, 批号: 100918) 20 mL, 加入

5% 葡萄糖注射液 250 mL 中, 静脉滴注; 然后给予青霉素 800 万 U, 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, 静脉滴注。静滴热毒宁注射液约 5 min, 患者出现胸闷、呼吸困难、头晕、全身皮肤瘙痒, 继之全身多处出现大片不高出皮肤的红色皮疹。体检: 血压 86/59 mmHg, 心率 119 次·min⁻¹, 律齐, 无杂音。考虑为药物致变态反应, 立即停止输液, 给予高流量吸氧, 静脉推注地塞米松 10 mg, 肌内注射异丙嗪 25 mg, 25% 葡萄糖注射液 20 mL 加 10% 葡萄糖酸钙注射液 10 mL 静脉推注。15 min 后患者的胸闷、呼吸困难、头晕、全身皮肤瘙痒减轻, 血压上升至 95/65 mmHg, 心率 99 次·min⁻¹, 继续吸氧观察约 40 min, 全身皮疹消退, 胸闷、心慌等症状消失, 血压上升至 104/73 mmHg, 心率 86 次·min⁻¹, 呼吸平稳。

2 讨论

2 例患者均否认在来院就诊前后有其他药物应用史, 否认有药物致变态反应史, 为首次静脉滴注热毒宁注射液, 且未与其他药物混合使用, 在用药过程中发生变态反应, 考虑为热毒宁注射液所致。2 例变态反应由不同批次的药品所致, 不排除药品本身的因素。因此, 提醒医护人员在静脉滴注热毒宁注射液时, 需提高警惕, 密切观察患者的病情变化, 一旦发生变态反应, 应迅速采取相应的抢救措施。

DOI 10.3870/yydb.2012.01.013

收稿日期 2011-05-06 修回日期 2011-07-09

作者简介 杜兴(1977-), 男, 山东招远人, 主管药师, 学士, 从事药品调剂工作。电话: (0) 13356971312, E-mail: dxsj22@yahoo.cn。